Литература

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1970, с. 319.
2. Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии. М.: Агропромиздат, 1985, 183 с.
3. Eureby J., Moreau У., et.al., Experimentation des proprieties antipiroplasmigues de I› Imidocarb sur Babesia canis, agent de la piroplasmose canine en Europe.// 3. Bull. Acad.Vet. France. 1980. Vol. 53. P. 475.
4. Ui1enberg G., Verdiesen P.A., Zwart D. Imidocarb: a chemo prophylactic experiment with Babesia canis.// Vet. Q. 1981. Vol.3 P. 118.

УДК:619.615.33.576.8

Н.П. Зуев

Белгородская государственная седьскохозяйственная академия

ПОЛУЧЕНИЕ И РАЗРАБОТКА АНТИМИКРОБНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ТИЛОЗИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Одной из основных предпосылок создания композиционных тилозинсодержащих препаратов является широкий спектр их антимикробной активности как к грамнегативной, так и к грампозитивной микрофлоре.

Цель исследований: На основе фрадизина – 40 (50) разработать композиционные антимикробные препараты, обладающие повышенной ингибирующей активностью по отношению к болезнетворным микроорганизмам, циркулирующим среди больного молодняка сельскохозяйственных животных ЦЧЗ Российской Федерации.

Задачи исследований:

- Определить антибактериальную эффективность антибиотиков и нитрофурановых препаратов, входящих в состав тилозинсодержащих препаратов;

- in vitro выяснить бактериостатическое потенцирующее влияние комбинаций фрадизина с антибиотиками, производными 8-оксихинолина и препаратами нитрофуранового ряда;

- установить оптимальные соотношения ингредиентов самых эффективных сочетаний, проявивших достаточно высокое ингибирующее воздействие на полевые штаммы выделенных микроорганизмов.

Материалы и методы исследований. Работа выполнялась на кафедре диагностики болезней, терапии, акушерства и хирургии БелГСХА. Исследования по созданию лекарственных композиций проводили на основе широко известных препаратов, прошедших проверку временем и практикой. Логически сконструированные соотношения фрадизина-40 (50) с биовитом-80(120),

Таблица 1

Сравнительная антимикробная активность препаратов

Препараты	Антимикробная активность препаратов в мкг/мг					
	E.coli (n=5)	**B.bronchiseptica (n=5)**	**P.multocida (n=3)**	**P.vulgaris (n=5)**	**S.dublin (n=10)**	**St.aureus (n=10)**
Фрадизин-40(50)	12,5-16,0	50,0-70,0	13,0-17,0	190,0-220,0	12,0-12,5	5,0-15,0
Биовит-80(120)	12,0-25,0	20,0-160,0	0,2-1,6	130,0-180,0	12,0-25,0	30,0-50,0
Левомицетин	2,0-30,0	-	1,0-2,0	-	2,0-30,0	-
Неомицин	1,0-8,0	-	1,0-8,0	-	1,0-8,0	-
Олаквиндокс	120,0	-	30,0	-	30,0	-
Фармазин	13,0-17,0	60,0-80,0	14,0-18,0	200,0-230,0	13,0-17,0	10,0-20,0
Фуразонал	25,0	-	35,0	-	35,0	-
Эритромицин	6-50	-	1,0-5,0	-	6,0-50,0	-

Таблица 2

Антимикробная активность комбинаций фрадизина-40(50) с биовитом-80(120), эритромицином, неомицином, олаквиндоксом, левомицетином и фуразоналом

Вид микроорганизмов	Минимальная бактериостатическая концентрация (МБК, мкг/мл)			Фракционная ингибирующая концентрация (мкг/мл)		ФИК- индекс соединения
	фрадизин-40(50)	синергист	фрадизин в соединении с синергистом 1:1	фрадизина-40(50)	синергиста	
Фрадизина-40(50) с биовитом-80(120)						
E.coli	12,5-16,0	12,0-25,0	8,0	0,3	0,2	0,5
S.ch.suis	12,0	12,0-25,0	8,0	0,3	0,2	0,5
S.dublin	12,0-12,5	12,0-25,0	8,0	0,3	0,2	0,5
M.hiorini	3,0-5,0	12,0-25,0	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	0,2-1,6	6,0	0,2	1,9	2,1
Фрадизина-40(50) с левомицетином						
E.coli	12,5-16,0	12,0	5,0	0,2	0,2	0,4
S.ch.suis	12,0	10,0	5,0	0,2	0,3	0,5
S.dublin	12,0-12,5	10,0	5,0	0,2	0,3	0,5
M.hiorini	3,0-5,0	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	1,0-2,0	4,0	0,1	1,0	1,1
Фрадизина-40(50) с неомицином						
E.coli	12,5-16,0	8,0	6,0	0,2	0,4	0,6
S.ch.suis	12,0	8,0	6,0	0,2	0,4	0,6
S.dublin	12,0-12,5	8,0	6,0	0,2	0,4	0,6
M.hiorini	3,0-5,0	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	6,0	8,0	0,2	0,5	0,7
Фрадизина-40(50) с олаквиндоксом						
E.coli	12,0-16,0	120,0	70,0	2,5	0,25	2,8
S.ch.suis	12,0	30,0	20,0	0,8	0,3	1,1
S.dublin	12,0-12,5	30,	20,0	0,8	0,3	1,1
M.hiorinis	3-5	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	30,0	20,0	0,8	0,8	1,6
Фрадизина-40(50) с фуразоналом						
E.coli	12,5-16,0	25,0	12,0	0,4	0,2	0,6
S.ch.suis	12,0	35,0	15,0	0,6	0,2	0,8
S.dublin	12,0-12,5	35,0	15,0	0,6	0,2	0,8
M.hiorinis	3,0-5,0	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	35,0	12,0	0,4	0,2	0,6
Фрадизина-40(50) с эритромицином						
E.coli	12,5-16,0	8,0	0,3	0,4	0,7	1,1
S.ch.suis	12,0	10,0				
S.dublin	12,0-12,5	10,0	8,0	0,3	0,4	0,7
M.hiorini	3,0-5,0	8,0-50,0	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17,0	5,0	10,0	0,1	1,0	1,1

ФИК-индекс), а неомицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, то для дальнейшей работы, в плане создания композиционных препаратов, предпочтение было отдано биовиту и фуразоналу.

левомицетином, неомицином, олаквиндоксом, фармазином, фуразоналом и эритромицином, были определены для первоначального скрининга как 1:1. Чувствительность бордетелл, микоплазм, пастерелл, протея, стафилококков и эшерихий к каждому ингредиенту и сочетанию определяли методом двукратных серийных разведений в трёх повторностях.

Потенцирование комплексных препаратов отражали в показателях фракционной ингибирующей концентрации препарата (ФИК), чем она меньше, тем сильнее потенцируется данное средство другим, входящим вместе с изучаемым в композицию. Сумма ФИК препаратов, составляющих композицию, обозначают как ФИК-индекс. Если он меньше единицы, то имеет

Таблица 3

Антимикробная активность комбинаций фрадизина-40(50) с биовитом-80(120) и фуразоналом

Вид микроорганизмов	Минимальная бактериостатическая концентрация (МБК, мкг/мл)					Фракционная ингибирущая концентрация		ФИК-индекс соединения
	фрадизина-40	синергист	фрадизина в соедин. с синергистом			фрадизин 1:1	синергист 1:1	
			1:1	1:2	1:3			
Фрадизина-40(50) с биовитом-80(120)								
E.coli	12,5-16	12-25	8,0	10,0	12,0	0,3	0,2	0,5
S.ch.suis	12,0	12-25	8,0	10,0	12,0	0,3	0,2	0,5
S.dublin	12,0-13	12-25	8,0	10,0	12,0	0,3	0,2	0,5
M.hiorini	3,0-5,0	12-25	-	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17	0,2-1,6	6,0	8,0	10,0	0,2	1,9	2,1
Фрадизина-40(50) с фуразоналом								
E.coli	12,5-16	25,0	12,0	15,0	18,0	0,4	0,2	0,6
S.ch.suis	12,0	35,0	15,0	19,0	24,0	0,6	0,2	0,8
S.dublin	12,0-13	35,0	15,0	19,0	24,0	0,6	0,2	0,8
M.hyorini	3,0-5,0	-	-	-	-	-	-	-
P.multocida	13,0-17	35,0	12,0	15,0	18,0	0,4	0,2	0,6

смысл применять разработанное комплексное средство, нежели в отдельности его составляющие.

Сочетания, проявившие высокую антимикробную активность в соотношении 1:1, подвергали дальнейшим исследованиям с целью выяснения наиболее оптимальных пропорций ингредиентов, повышающих их бактериостатическое действие.

Результаты исследований. Сводные данные по бактериостатической активности препаратов в отношении бордетелл, микоплазм, пастерелл, протея, стафилококков и эшерихий приведены в таблице 1.

Исследуемые микроорганизмы, кроме бордетелл и протея, оказались чувствительными почти ко всем химиотерапевтическим средствам. Исключение в данном случае составил олаквиндокс и частично биовит-80(120).

В дальнейших исследованиях при изучении в порядке скрининга характера потенцирования фрадизина с биовитом, левомицетином, неомицином, олаквиндоксом, фуразоналом, и эритромицином, установлено, что при соотношении 1:1 наиболее эффективны комбинации фрадизина с левомицетином, неомицином, и фуразоналом, а затем по убывающей с биовитом, эритромицином и олаквиндоксом (табл. 2). ФИК фрадизина в отношении эшерихий при взаимодействии с левомицетином и неомицином равнялся 0,2, а с биовитом, фуразоналом, эритромицином и олаквиндоксом - 0,3; 0,4; 0,4; 2,5; в отношении сальмонелл соответственно 0,2; 0,2; 0,2; 0,2; 0,3; 0,8 и в отношении пастерелл соответственно 0,1; 0.2; 0,2; 0,4; 0,1; 0,8 мкг/мл.

Данные таблицы также свидетельствуют о степени изменения ФИК вторых компонентов, входящих в состав тилозинсодержащих композиций. Так, например, наиболее эффективно действовали на эшерихий и сальмонелл биовит и фуразонал, ФИК которых была 0,2 мкг/мл. В отношении пастерелл их ФИК равнялось соответственно 1,9 и 0,2 мкг/мл. В остальных комбинациях влияние синергистов просматривается несколько слабее.

ФИК - индекс сочетания фрадизина с левомицетином и неомицином для E.coli составил 0,4 и 0,6; для S.dublin и S.ch.suis - 0,5 и 0,6; для P.multocida -1,1 и 0,7. Суммарный показатель ФИК следующих комплексных соединений: фрадизина с биовитом, фуразоналом и эритромицином - для эшерихий составил 0,5; 0,6 и 1,1; для сальмонелл - 0,5; 0,8 и 0,7; а для пастерелл - 2,1; 0,6 и 1,1. Сочетание фрадизина с олаквиндоксом оказалось не эффективным, так

как установленный ФИК-индекс для вышеуказанных микроорганизмов соответственно равнялся 2,8; 1,1 и 1,6.

Несмотря на то, что сочетания фрадизина-40(50) с левомицетином и неомицином имели самый низкий ФИК-индекс, мы учитывали, что левомицетин не способен устранять факторы резистентности бактерий и проявляет почти такие же антибактериальные характеристики, как и фуразонал (ФИК,

Логически обоснованные комбинации фрадизина с биовитом и с фуразоналом в эксперименте по изысканию наиболее результативных пропорций составляющих ингредиентов проявляли различную противомикробную активность (табл. 3). Представленные в таблице сведения неопровержимо подтверждают существенное влияние удельной массы базового активно действующего вещества (АДВ) композиции на её ингибирующие показатели, где процентное содержание АДВ тилозина, представленного фрадизином 40(50), находилось в диапазоне от 50 до 25 %.

Изученная антимикробная активность сочетаний фрадизина с биовитом и фуразоналом в соотношении 1:1 оказалась самой оптимальной. В этом случае биовит и фуразонал потенцировали минимальную бактериостатическую концентрацию фрадизина, особенно в отношении пастерелл и кишечной палочки, в среднем на 46 и 26, а также на 44 и 16% соответственно. Одновременно отмечалось повышение антибактериальной активности к сальмонеллам композиции фрадизина с биовитом. Фрадизин также проявил потенцирующее влияние на фуразонал и биовит на 48-60 процентов. В то же время сочетание фрадизина с фуразоналом не способствовало проявлению потенцирующего действия фрадизина на сальмонелл. Менее эффективными оказались пропорции 1:2 и 1:3.

Анализируя полученные результаты можно с уверенностью констатировать, что синергидный эффект по отношению ко всем исследованным микроорганизмам в обоих рецептах был более выражен при соотношении ингредиентов 1:1.

Выводы. Данные проведенных исследований по определению бактериостатической активности препаратов и их физико-химической совместимости и потенцирующего проявления оптимальных соотношений с фрадизином, анализ существующей литературы, свидетельствуют, что наиболее перспективными для дальнейшего изучения, разработки, определения оптимальной дозы, степени безвредности и специфической активности, являются композиции фрадизина с биовитом и с фуразоналом в сочетании 1:1.

Составляющими компонентами двух разработанных комплексных тилозинсодержащих препаратов (фрадизн + биовит и фрадизин + фуразонал) являются кормовые антибиотики. Поскольку энтеральное введение лекарственных средств, по сравнению с парентеральным, является технологически приемлемым и в меньшей степени стрессирует животных, то немаловажное значение будет иметь менее затратное использование этих препаратов на производстве в виде премиксов.

РЕЗЮМЕ

Определены оптимальные соотношения фрадизина с биовитом и фуразоналом и определена антимикробная активность этих композиций к грамположительной и грамотрицательной микрофлоре.

SUMMARY

Optimal correlations fradisine with biovit and furasolidon are determined and antimicrobe of these compositions to grampositive and gramnegative to microflora defined

Литература

1. Химиотерапия дизентерии и инфекционных пневмоний свиней / А.В. Голиков, В.Н. Скворцов, А.А. Прасолов; Рец.: А.М. Шихаев. Белгород, 2001 52 с.
2. Шахов А.Г., Зуев Н.П., Буханов В.Д., Логачёв А.В. Применение тилозинсодержащих препаратов при дизентерии свиней // Ветеринария. № 7 С. 22–27.
3. Gosse F. O., Myat I. A. // Vet. Med. 1964, 59, 169–171.
4. Hamill K. L. et al. Tylosin a new antibiotic // Isolation properties and praparation of desmycosin a mmicrobiologically active degradation product / K. L. Hamill, M. E. Haney //Antibiotics and chemotherapy. 1961. II. 328.